

UNIVERSIDADE DE LISBOA
FACULDADE DE MEDICINA DENTÁRIA



INCONTINENTIA PIGMENTI: A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO

Maria Joana Nunes Almeida dos Santos Ferreira

MESTRADO INTEGRADO
2011

UNIVERSIDADE DE LISBOA
FACULDADE DE MEDICINA DENTÁRIA



INCONTINENTIA PIGMENTI: A PROPÓSITO DE UM CASO CLÍNICO

Dissertação orientada pela
Prof. Dra. Alda Reis Tavares

Maria Joana Nunes Almeida dos Santos Ferreira

MESTRADO INTEGRADO
2011

Agradecimentos

À Prof. Dra. Alda Reis Tavares pelos conhecimentos que me transmitiu, pela orientação dedicada e incansável, por ser uma professora excepcional.

À Dra. Susanne Bross Emmerich pelo apoio bibliográfico prestado.

Aos meus professores de todo o meu percurso académico pelos ensinamentos que levo comigo.

À família da paciente do caso descrito pela disponibilidade e simpatia.

Aos meus pais que estiveram comigo e me apoiaram durante todo o meu caminho, por tudo.

Ao meu namorado pelo apoio e compreensão extrema, por tudo.

Às minhas amigas e amigos por serem meus amigos e minhas amigas e me terem ajudado directamente ou indirectamente.

Posso ter defeitos, viver ansioso e ficar irritado algumas vezes,
mas não esqueço de que a minha vida é a maior empresa do mundo.
E que posso evitar que ela vá a falência.
Ser feliz é reconhecer que vale a pena viver apesar de todos os
desafios, incompreensões e períodos de crise.
Ser feliz é deixar de ser vítima dos problemas e
se tornar um autor da própria história.
É atravessar desertos fora de si, mas ser capaz de encontrar
um oásis no recôndito da sua alma.
É agradecer a Deus a cada manhã pelo milagre da vida.
Ser feliz é não ter medo dos próprios sentimentos.
É saber falar de si mesmo.
É ter coragem para ouvir um 'não'.
É ter segurança para receber uma crítica, mesmo que injusta.
Pedras no caminho?
Guardo todas, um dia vou construir um castelo...

(Fernando Pessoa)

Resumo

Incontinentia Pigmenti (IP) é uma doença hereditária ligada ao cromossoma X de transmissão dominante, que afecta predominantemente o sexo feminino. Trata-se de uma patologia multisistémica caracterizada por anomalias de pele, cabelo e unhas, esqueléticas, musculares, neurológicas, oculares e dentárias. Este trabalho compreende uma revisão bibliográfica, que aborda a etiopatogénese e as manifestações sistémicas e dentárias assim como o seu tratamento, e a descrição de um caso clínico de uma menina de 3 anos referenciada para a consulta de Odontopediatria da FMDUL para observação e tratamento. No exame oral observou-se a fusão dos dentes 61 e 62 (com lesão de cárie), cúspides acessórias em 64 e 63, 53 e 63 conóides, 71, 81 e 82 em barril, agenésia do 72, ausência do gérmen do 32 e atraso de erupção do 85. O tratamento consistiu na remoção da cárie dentária dos dentes fusionados, restauração com resina composta e instituição de medidas preventivas. Os casos publicados sobre manifestações orais em pacientes com IP em dentição decídua, descrevem com maior frequência alterações da forma (que compreendem dentes conóides e em barril) e agenésias. A presença de fusão e cúspides acessórias são achados raros. As alterações dentárias correspondem à segunda maior prevalência nesta síndrome, no entanto, ao contrário das manifestações dermatológicas que são as que ocorrem com maior frequência, persistem durante toda a vida do paciente, motivo pelo qual a prevenção de complicações é muito importante. Assim, uma abordagem multidisciplinar desta patologia, que englobe a medicina dentária, é essencial para garantir a qualidade de vida destes pacientes.

Abstract

Incontinentia Pigmenti (IP) is an hereditary disease with dominant transmission linked to the X chromosome, that affects predominately the female sex. It is a multisystemic disease characterized by skin, hair and nail, skeletal, muscular, neurological, ocular and dental anomalies. This dissertation is composed of a review, that approaches the etiopathogenesis and systemic and dental manifestations, as well as their treatment, and by a case report of a 3 years old girl referred to the Pediatric Dentistry Department of FMDUL, for observation and treatment. In the oral exam, it was observed a fusion of 61 and 62 (with caries), accessory cusps on 64 and 63, 53 and 63 conical teeth, 71 and 82 are peg-shaped teeth, absence of 72 and delayed eruption of 85. The treatment consisted in removing the decay of the fused teeth and filling with composite resin and preventive measures were established. Published case reports on oral manifestations of IP in the primary dentition, describe shape alterations (that include conical and peg-shaped teeth) and agenesis as the most frequent alteration. The presence of dental fusion and accessory cusps are uncommon. Dental alterations are the second most frequent manifestation in this syndrome, however, unlike dermatological manifestations which are the most common, they persist throughout the patient's life, reason why preventing complications is crucial. Therefore a multidisciplinary approach to this pathology, that includes dental care, is essential in order to guarantee a good quality of life for these patients.

Índice

1. Introdução	1
2. Patologia Sistêmica.....	4
2.1. Etiologia e Patogênese.....	4
2.2. Manifestações Clínicas.....	6
2.3. Diagnóstico.....	10
2.4. Tratamento e aconselhamento genético	11
3. Manifestações dentárias e tratamento	12
4. Caso clínico.....	16
5. Discussão	19
6. Conclusão.....	25
Anexo I	XIII
Anexo II.....	XVI
Anexo III	XVIII
Referências bibliográficas	XXIII

Siglas e abreviaturas

EDAR.....	Receptor Anidrótico da Displasia Ectodérmica
Fedra	Federação das Doenças Raras de Portugal
FMDUL	Faculdade de Medicina Dentária da Universidade de Lisboa
IP	Incontinentia Pigmenti
Ipif	Fundação Internacional de Incontinentia Pigmenti
NEMO.....	Modulador Essencial do NF-kappa B
NF-κB.....	Factor Nuclear kappa-B
PNDR	Programa Nacional para as Doenças Raras
PNS	Programa Nacional de Saúde
RANK.....	Receptor Activador do NF-κB
TNF.....	Factor de Necrose Tumoral
VEGFR3.....	Receptor 3 do Factor de Crescimento Vascular Endotelial

Palavras-chave: Incontinentia Pigmenti, *Bloch-Sulzberger syndrome*, *dental medicine*, *oral abnormalities*, *dental abnormalities*.

1. Introdução

Incontinentia Pigmenti (IP) é uma genodermatose rara, que afecta predominantemente o sexo feminino (Carney, 1976). Trata-se de uma patologia hereditária multisistémica caracterizada por anomalias de pele, cabelo e unhas, esqueléticas, musculares, neurológicas, oculares e dentárias (Carney, 1976). Gorlin e Anderson (1960) consideram a IP como um tipo relativamente incomum de displasia ectodérmica.

Segundo Pereira e colaboradores (2010) esta patologia foi descrita pela primeira vez por Garrod em 1906 e posteriormente por Bardach em 1925. Mais tarde, em 1926, Bloch apresentou um caso na Sociedade Suíça de Dermatologia, referindo-se a esta síndrome como Incontinentia Pigmenti (Pereira *et al.*, 2010). Sulzberger (1928) publicou uma descrição detalhada do caso de Bloch, revelando uma associação da IP com outras anomalias sistémicas e o seu padrão familiar; razão pela qual, a patologia é também conhecida por síndrome de Bloch-Sulzberger (Carney, 1976).

O termo Incontinentia Pigmenti deve-se às características histológicas da doença em que há diminuição da melanina na camada basal da epiderme, cujas células mostram vacuolização e degenerescência, e a presença de extensos depósitos de pigmento dentro dos melanófagos localizados na derme superficial no estágio final da doença (Landy e Donnai, 1993).

Esta patologia pertence ao grupo das doenças raras. De acordo com o relatório da Orphanet a prevalência é de 0,2 para cada 100.000 indivíduos (Orphanet report series, 2010). Aproximadamente 900-1200 casos estão descritos na literatura (Scheuerle e Ursini, 2010).

O Programa Nacional para Doenças Raras (PNDR) (2008) refere que na União Europeia são consideradas doenças raras, por vezes também chamadas doenças orfãs, aquelas que têm uma prevalência inferior a 5 em 10 000 pessoas em relação ao total da população da União. Calcula-se que existam entre 5 000 a 8 000 doenças raras diferentes, afectando no seu conjunto, cerca de 6% da população. Ao extrapolar estes valores para a população portuguesa, assume-se que existirão até 600 000 pessoas com estas patologias a nível nacional. Acresce que, a maior parte destes indivíduos sofre de

doenças cuja prevalência é inferior a 1 em 100 000 pessoas, ou seja, que afectam menos de 100 doentes no país. Em Portugal, o Plano Nacional de Saúde (PNS) 2004-2010 reconhece que as doenças raras contribuem, significativamente, para a morbimortalidade durante os primeiros 18 anos de vida. O PNDR (2008) considera que se conjugam, assim, factores desfavoráveis, como a raridade, a gravidade e a diversidade das doenças raras, que as tornam particularmente pouco vulneráveis às intervenções do sector da saúde.

A IP é indubitavelmente uma patologia que se engloba neste grupo de doenças raras, o que leva estes pacientes a enfrentarem os desafios resultantes da falta de investimento e informação do sector da saúde, em conjunto com as dificuldades inerentes a uma síndrome multisistémica que é marcante desde o nascimento. Enquanto que as alterações cutâneas se destacam pela sua maior prevalência, as anomalias dentárias, com a segunda maior ocorrência, evidenciam-se pela sua permanência durante toda a vida do paciente. Como se sabe é de extrema importância o impacto funcional, estético, psicológico e social de ausências ou malformações dentárias extensas, que são algumas das características que estes pacientes podem apresentar e que motivam a procura do médico-dentista. Em oposição às lesões dermatológicas, a condição dentária é passível de uma intervenção e tratamento para além do paliativo. Este é o caso da paciente que foi enviada para a Faculdade de Medicina Dentária da Universidade de Lisboa (FMDUL) e que será descrito neste trabalho.

Esta tese apresenta uma componente de revisão bibliográfica em que foi realizada uma pesquisa na Pubmed e ScienceDirect, nos últimos dez anos, com as palavras-chave *Incontinentia Pigmenti*, *Bloch-Sulzberger syndrome*, *dental medicine*, *oral abnormalities* e *dental abnormalities*, nas línguas inglesa e portuguesa. Foram igualmente consultados os livros disponíveis na biblioteca da FMDUL e da Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa. Foi utilizado o motor de busca Google para pesquisar organismos que se dedicam à doença como a Federação das Doenças Raras de Portugal (Fedra), Fundação Internacional de Incontinentia Pigmenti (Ipif) e o próprio portal do Ministério da Saúde. De salientar a disponibilização por parte da Ipif de várias publicações que serviram de referência para este trabalho. A tese encontra-se dividida em duas partes principais. A primeira trata-se da revisão bibliográfica e compreende a introdução e a descrição da patologia sistémica (etiologia e patogénese, manifestações

clínicas, diagnóstico, tratamento e aconselhamento genético) e das alterações dentárias e o seu tratamento. A segunda parte relaciona-se com a descrição do caso clínico, ao qual se segue a discussão do mesmo, na qual serão integrados os conhecimentos das duas partes anteriores. Por fim, serão apresentadas as conclusões do trabalho. Os anexos que encontram-se divididos em três partes. Esta compartimentação está relacionada com a facilidade de consulta, já que cada anexo se encontra relacionado com um componente da tese. O anexo I é referente à patologia sistémica, o II às manifestações dentárias e o III ao caso clínico descrito.

2. Patologia sistémica

2.1 Etiologia e patogénese

A IP trata-se de uma síndrome com padrão transmissão dominante ligado ao cromossoma X [Incontinentia Pigmenti International Foundation (Ipif), 2008]. O rácio entre pacientes femininos e masculinos com a patologia é de 37:1 (Carney, 1976).

As mulheres afectadas, mesmo que da mesma família, podem apresentar fenótipos muito distintos ou até serem portadoras assintomáticas (Harris *et al.*, 1992; Parrish *et al.*, 1996). Como se sabe, o sexo feminino recebe duas cópias de cada gene do cromossoma X dos progenitores (uma proveniente da mãe e outra proveniente do pai), enquanto que o sexo masculino herda apenas a cópia materna. Se os dois cromossomas X do sexo feminino fossem activos, seria esperado que este material genético apresentasse o dobro da expressão comparativamente ao sexo masculino. Assim, assume-se que exista uma selecção aleatória que permite com que apenas um dos cromossomas de cada célula seja activo e, consequentemente, tanto os homens como as mulheres tenham sensivelmente a mesma proporção de expressão genética (Aradhya *et al.*, 2001). Deste modo, a inactivação aleatória do cromossoma X (lionização) leva a um mosaicismo de células em que umas possuem cromossoma X activo proveniente do pai enquanto outras, têm activo o da mãe (Happle, 1985). Admite-se que as células que expressam o cromossoma mutante são selectivamente eliminadas, o que constitui uma excepção à lionização (Migeon *et al.*, 1989). É, portanto, a inactivação não aleatória do cromossoma X anormal que justifica a diferença fenotípica dos pacientes (Harris *et al.*, 1992; Parrish *et al.*, 1996).

A doença é geralmente fatal para os fetos masculinos (morte *in utero*) (Carney, 1976). Contudo, estão descritos alguns casos de varões afectados com IP atribuídos quer à associação com a síndrome de Klinefelter, quer ao mosaicismo genético dos pacientes com caritótipo normal ou, ainda, à presença de alelos hipomórficos com mutações menos severas (Kenwrick *et al.*, 2001; Pacheco *et al.*, 2006). Os pacientes com síndrome de Klinefelter têm 47 cromossomas, XXY, e sobrevivem devido ao seu cromossoma X normal adicional, permitindo um mosaicismo celular e a inactivação não aleatória do cromossoma X como ocorre nas mulheres (Kenwrick *et al.*, 2001). Os casos

de mosaicismo genético em pacientes com cariótipo normal ocorrem porque a mesma anomalia do cromossoma X foi adquirida pós-zigomaticamente (após a fertilização), ou seja durante a mitose, o que faz com que estes pacientes sejam mosaicismos somáticos por mutação de uma cromátide (Kenwrick *et al.*, 2001).

Foi demonstrado que a IP resulta de mutações no gene Modulador Essencial do NF-kappa B (NEMO) localizado na posição Xq28 (Smahi *et al.*, 2000). Entre 80-90% dessas mutações consistem na deleção dos exões 4 a 10 do NEMO resultando na sua inactividade completa (Aradhya *et al.*, 2001) (figura 1 anexo I).

O NEMO codifica o modulador essencial Factor Nuclear kappa-B (NF-κB) e ambos implementam as funções de várias moléculas de sinalização, incluindo o Receptor 3 do Factor de Crescimento Vascular Endotelial (VEGFR3), o Receptor Activador do NF-κB (RANK), o Receptor Anidrótico da Displasia Ectodérmica (EDAR) e citoquinas. As mutações no NEMO vão abolir a actividade da NF-κB e, consequentemente, destas moléculas de sinalização (Aradhya *et al.*, 2001). Por isso, cada aspecto do fenótipo da IP pode ser explicado pelas funções específicas destas moléculas envolvidas no processo de osteoclastogénese (RANK) (Nakagawa *et al.*, 1998), modelação vascular (VEGFR3) (Veikkola, Karkkainen, Claesson-Welsh e Alitalo, 2000) e de indução do folículo do cabelo (EDAR) (Headon e Overbeek, 1999). Outro factor que também contribui para o fenótipo é a desregulação da apoptose induzida pelo Factor de Necrose Tumoral (TNF), que explica as lesões na pele dos pacientes com IP e, possivelmente, outras manifestações como alopecia, distrofia das unhas e malformações do sistema nervoso central. Assim, as lesões da pele que levam à hipopigmentação (e provavelmente à distrofia das unhas) são atribuídas à desregulação da apoptose. A alopecia deve-se à sinalização anormal da EDAR e igualmente à desregulação da apoptose. As convulsões, os atrasos de desenvolvimento, a cegueira e o descolamento da retina poderão estar relacionados com defeitos da apoptose e anomalias na sinalização da VEGFR3. Já a hipodontia e os dentes cónicos são atribuídos às irregularidades na sinalização da EDAR e RANK (Aradhya *et al.*, 2001). A susceptibilidade à apoptose concorre, também, para a inactivação não aleatória do cromossoma X na mulher e para a letalidade dos fetos masculinos que não conseguem sobreviver sem um gene NEMO funcional (Aradhya *et al.*, 2001; Ehrenreich *et al.*, 2007). Este gene está também associado à regulação da expressão de várias citocinas,

quimiocinas e moléculas de adesão implicadas em mecanismos inflamatórios e imunológicos (Smahi *et al.*, 2000).

2.2 Manifestações clínicas

As alterações cutâneas são as manifestações clínicas mais precoces, estando usualmente presentes ao nascimento ou durante as primeiras semanas de vida, e afectam a quase totalidade dos casos (Carney, 1976). No entanto, a ausência de anomalias cutâneas não exclui inteiramente o diagnóstico de IP (Berlin, Paller, Chan, 2002; Donnai, 2006).

São descritos quatro estádios clínicos clássicos (Berlin, Paller e Chan, 2002).

O primeiro estágio surge aquando do nascimento ou durante as primeiras duas semanas de vida (Carney, 1976) e prolonga-se, geralmente, até aos 4 meses (Landy e Donnai, 1993). É caracterizado por uma disposição linear de zonas eritematosas e vésico-bolhosas segundo as linhas de Blaschko (Landy e Donnai, 1993; Harper *et al.*, 2006) (figuras 2 e 3 anexo I). A face não é afectada (Landy e Donnai, 1993).

O padrão das linhas de Blaschko é espiralado e circunferencial à volta do tronco, formando a imagem de uma letra “V” sobre a coluna vertebral, terminando na linha média anteriormente, sendo que ao nível dos membros o padrão é linear (Harper *et al.*, 2006) (figura 4 anexo I). A forma em “V” parece resultar da interferência entre a proliferação celular transversal e o crescimento e a flexão longitudinal do embrião (Happle, 1985) (figura 5 anexo I). Foi sugerido que as linhas de Blaschko são uma consequência do mosaicismo dos tecidos com inactivação do cromossoma X (lionização) mutado na pele não envolvida e do cromossoma X normal na pele com lesões, representando, assim, os limites entre as células normais e anormais (Happle, 1985). Este é o padrão clássico da IP, embora nem sempre seja muito definido (Harper *et al.*, 2006).

O segundo estágio começa aproximadamente entre a segunda e a sexta semana de vida e persiste até aos 6 meses aproximadamente (Landy e Donnai, 1993; McKee,

Calonje e Granter, 2005). Caracteriza-se pela presença de lesões em pápulas, nódulos e placas verrucosas e hiperqueratósicas distribuídos linearmente em geral nos membros (Carney e Carney, 1970; McKee, Calonje e Granter, 2005) (figuras 6 e 7 anexo I). Raramente afectam o tronco ou a face, mas podem ocorrer no couro cabeludo (Landy e Donnai 1993). McKee e colaboradores (2005) descrevem este estágio como pouco comum e geralmente transitório.

O terceiro estágio inicia-se entre os quatro e os seis meses de vida e as lesões deste período vão diminuindo de severidade até aos 16 anos (Landy e Donnai, 1993; Donnai, 2006), mas podem persistir até à idade adulta (McKee, Calonje e Granter, 2005). As formas espiraladas, reticulares ou lineares irregulares hiperpigmentadas cinzento-azuladas ou castanhas tornam-se evidentes (Landy e Donnai, 1993; Scheuerle e Ursini, 2010) (figuras 8 e 9 anexo I). As lesões podem variar desde pequenas estrias pigmentas na região inguinal até outras mais extensas especialmente no tronco seguindo as linhas de Blaschko (Donnai, 2006). As axilas e as regiões inguinais estão invariavelmente afectadas (Landy e Donnai, 1993). Os mamilos estão frequentemente envolvidos no aumento da pigmentação (Landy e Donnai, 1993). Este estágio é aquele que justifica o nome IP desta síndrome (Donnai, 2006).

No quarto estágio desenvolvem-se lesões atróficas em estrias, máculas ou reticuladas e hipopigmentadas na idade adulta (Landy e Donnai, 1993; Hadj-Rabia *et al.*, 2003) (figuras 10 e 11 anexo I). As lesões são livres de glândulas sudoríparas e alopécicas (Landy e Donnai, 1993; Scheuerle e Ursini, 2010). De carácter permanente, podem ser o único sinal da doença na idade adulta (Berlin, Paller e Chan, 2002). As lesões mais discretas são dificilmente detectáveis por um observador comum (Ipif, 2008). Localizam-se com menor frequência no tronco, sendo comuns na face posterior das coxas, pernas, ombros e braços (Donnai, 2006). Segundo Ehrenreich e colaboradores (2007) alguns autores não reconhecem esta quarta etapa. Não são todos os pacientes que experimentam os quatro estádios e estes podem ser concomitantes ou sequenciais e de duração variável (Bleichen e Anstey, 2004). Em todos os estádios as lesões seguem as linhas de Blascko (Scheuerle e Ursini, 2010).

Em relação ao cabelo, a alopecia é referida em 28-38% dos casos, sendo frequentemente difusa cicatricial, em especial no vértex (Carney, 1976; Hadj-Rabia *et al.*, 2003). A alopecia pode ocorrer no couro cabeludo e na pele do tronco e dos

membros (Scheuerle e Ursini, 2010). Também foram descritas cicatrizes com a forma de espiral com correspondência com as linhas de Blaschko no couro cabeludo, normalmente na sequência das bolhas e lesões verrucosas (Chan e Giam, 2003; Donnai, 2006). O cabelo lanuginoso (semelhante ao cabelo do feto, sem queratina), sem brilho ou áspero é outro aspecto característico (Landy e Donnai, 1993; Donnai, 2006; Scheuerle e Ursini, 2010). Apesar das anomalias do cabelo serem comuns, é raro as pacientes terem problemas estéticos importantes nesta área, havendo muito poucos casos severos descritos (Landy e Donnai, 1993; Donnai, 2006).

A taxa de envolvimento das unhas é de 40% segundo alguns estudos (Landy e Donnai, 1993), enquanto outros indicam valores de aproximadamente 10% (Carney, 1976; Hadj-Rabia *et al.*, 2003). A onicodistrofia pode envolver todas as unhas das mãos e dos pés ou apenas determinadas unhas (figura 12 anexo I). Estas alterações são transitórias e desaparecem com a idade (Berlin, Paller e Chan, 2002). Foram relatados tumores disqueratósicos subungueais benignos como uma complicação tardia (Montes, Maize e Guerry-Force, 2004). As unhas das mãos são geralmente as mais afectadas. Estes tumores podem regredir espontaneamente mas geralmente continuam a desenvolver-se, levando à destruição do osso subjacente e sendo consideravelmente dolorosos (Montes, Maize e Guerry-Force, 2004).

A prevalência de anomalias oculares pode variar muito consoante os estudos, sendo que alguns autores apontam para 20% (Hadj-Rabia *et al.*, 2003), outros para 35% (Berlin, Paller e Chan, 2002) e ainda outros para 77% (Holmström e Thorén, 2000). A frequência correcta do envolvimento ocular é difícil de estabelecer devido ao comum subdiagnóstico de condições oculares menos severas (Berlin, Paller e Chan, 2002). A realização de fundoscopia é obrigatória (Kaczala *et al.*, 2008). O estrabismo é o achado mais comum (Carney, 1976) ocorrendo em 33-40% dos casos (Landy e Donnai, 1993; Holmström e Thorén, 2000). Ocasionalmente, também se verificam cataratas (Carney, 1976; Moss, 2003; Hadj-Rabia *et al.*, 2003), atrofia do nervo óptico (Holmström e Thorén, 2000; Moss, 2003), microftalmia (Hadj-Rabia *et al.*, 2003) e nistagmo (Carney, 1976). No entanto, a lesão oftalmológica mais característica da IP envolve anomalias dos vasos da retina em desenvolvimento e das células pigmentadas adjacentes que se situam inferiormente a estes (Landy e Donnai, 1993). Estas alterações conduzem a cegueira em 10% dos casos (Landy e Donnai, 1993). O descolamento da

retina também foi descrito (Hadj-Rabia *et al.*, 2003). O envolvimento assimétrico dos olhos é o mais comum (Berlin, Paller e Chan, 2002). Apesar da elevada frequência de complicações oftalmológicas, mais de 90% dos pacientes têm visão normal (Landy e Donnai, 1993).

As manifestações neurológicas podem ser múltiplas e ocorrem em aproximadamente um terço dos casos (Carney, 1976; Hadj-Rabia *et al.*, 2003). As convulsões são o aspecto dominante (referidas em 13% a 23% dos pacientes), podendo ser o sintoma inaugural (Carney, 1976; Hubert e Callen, 2002; Phan, Wargon e Turner, 2005; Kim *et al.*, 2006). Há evidência crescente que no caso do paciente sofrer de alterações do sistema nervoso central estas irão surgir durante o primeiro ano de vida (Ipif, 2008). Consideravelmente comuns também são o atraso mental e o psicomotor (Carney, 1976; Landy e Donnai, 1993; Phan, Wargon e Turner, 2005), a paralisia espástica (Carney, 1976), a hidrocefalia (Carney, 1976), a microcefalia (Carney, 1976) e a atrofia cerebral (Carney, 1976; Hadj-Rabia *et al.*, 2003).

As anomalias músculo-esqueléticas são menos comuns. Podem contemplar sindactilia, espinha bífida (Carney, 1976), nanismo (Carney, 1976), deformidades do crânio (Carney, 1976; Moss, 2003) e anomalias dos pavilhões auriculares, entre outras (Carney, 1976; Landy e Donnai, 1993).

Ehrenreich e colaboradores (2007) sugeriram que as alterações imunológicas são mais habituais nos pacientes com IP do que na população em geral. Também estão descritos na primeira fase da doença linfócitos e neutrófilos com função deficiente, eosinofilia e leucocitose (Carney, 1976; Domínguez-Reyes, Aznar-Martín e Cabrera-Suárez, 2002). Em alguns pacientes foi observada reactividade imunológica alterada (Blechen e Anstey, 2004).

Para além do já referido, situações de hipertensão pulmonar (Godambe, McNamara, Rajguru e Hellmann, 2005) e anomalias cardíacas foram indicadas, apesar de não serem manifestações típicas (Urban *et al.*, 1996). Mamilos supranumerários (Hadj-Rabia *et al.*, 2003) e hipoplasia ou aplasia mamária foram também descritos (em ordem de frequência), sendo a sua prevalência dez vezes superior à da população em geral (Landy e Donnai, 1993) (figura 13 anexo I).

2.3 Diagnóstico

O diagnóstico de IP é feito tendo como base as características clínicas encontradas usando os critérios de Landy e Donnai (1993) (tabela 1 anexo I). A sensibilidade e a especificidade destes critérios, assim como a sua correlação com os achados bioquímicos mais recentes, ainda não foram determinadas. No entanto, estes ainda são um guia de diagnóstico valioso (Berlin, Paller e Chan, 2002). A combinação de bolhas com lesões lineares, nodulares e espiraladas numa criança do sexo feminino é considerada como patognomónica desta síndrome (Bleichen e Anstey, 2004). Ehrenreich e colaboradores (2007) defendem que os achados histológicos de eosinofilia e apoptose podem ajudar a clarificar o diagnóstico clínico se necessário.

Actualmente, está disponível a análise molecular do gene NEMO e da inactivação não aleatória do cromossoma X, que podem contribuir para elucidar os clínicos (Scheuerle e Usini, 2010). O teste da inactivação do cromossoma X é útil em casos de menor severidade da patologia ou para determinar a origem parental do cromossoma com mutação nos casos esporádicos (sendo mais comum dever-se a mutações da linha germinativa das gónadas do pai) (Parrish *et al.*, 1996). Os casos masculinos devem ser avaliados atentamente, devendo ser realizada uma análise cromossómica (Berlin, Paller e Chan, 2002). No entanto, na maioria dos casos há pouca necessidade de testes genéticos para confirmar o diagnóstico clínico (Phan, Wargon e Turner, 2005). É de destacar que a severidade clínica não pode ser prevista com certeza através do diagnóstico pré-natal (Ehrenreich *et al.*, 2007).

Muitas patologias devem ser consideradas no diagnóstico diferencial clínico, variando de acordo com o estágio da IP (Stavrianeas e Kakepis, 2004). Qualquer patologia que exiba linhas de Blaschko pode ser confundida com IP (Landy e Donnai, 1993). Segundo Scheuerle e Ursini (2010), entre estas pode-se indicar a hipomelanose de Ito. Tanto a IP como a hipomelanose de Ito são caracterizadas por padrões pigmentares lineares e espiralados além de anomalias oculares, dentárias e do sistema nervoso central (Ehrenreich *et al.*, 2007). No entanto, a hipomelanose de Ito apresenta alterações pigmentares cutâneas na ausência quer de lesões vesiculares quer de lesões verrucosas (O'Brien e Feigold, 1985; McKee, Calonje e Granter, 2005).

2.4 Tratamento e aconselhamento genético

A IP é uma síndrome sistémica, o que implica uma abordagem multidisciplinar. Esta deve ser realizada a longo termo e incluir as valências de pediatria, dermatologia, oftalmologia, neurologia e medicina dentária (Kim *et al.*, 2006). O tratamento das lesões cutâneas geralmente não é necessário (Blechen e Anstey, 2004). Não existe um tratamento efectivo para impedir o seu aparecimento ou evolução (Fernandez *et al.*, 2010). Contudo, é importante prevenir infecções secundárias sobretudo durante o primeiro estágio (Blechen e Anstey, 2004; Donnai, 2006). Os recém-nascidos devem ser referenciados a um oftalmologista e a um neurologista para permitir um despiste precoce de patologias nestas especialidades, o que melhora drasticamente o prognóstico destes pacientes (Hadj-Rabia *et al.*, 2003). Para além disso, os pacientes devem ser monitorizados em consultas periódicas de neurologia e oftalmologia (Kaczala *et al.*, 2008). É de destacar que os défices do sistema nervoso central são as principais ameaças à vida normal destes pacientes e, juntamente com as anomalias oftalmológicas, podem levar a uma qualidade de vida significativamente pior dos mesmos (Berlin, Paller e Chan, 2002).

O aconselhamento genético deve envolver os pais e os familiares (Hadj-Rabia *et al.*, 2003). Os pais, particularmente a mãe, devem ser examinados atentamente para despiste de sinais da doença (Ehrenreich *et al.*, 2007). Uma história médica familiar detalhada é fundamental (Tekin *et al.*, 2000). Determinar se o caso é esporádico ou hereditário é essencial para um aconselhamento genético adequado (Ehrenreich *et al.*, 2007).

3. Manifestações dentárias e tratamento

As manifestações dentárias, a seguir às dermatológicas, são as mais comuns. Estão presentes em 70%-80% dos casos (Landy e Donnai, 1993; Phan, Wargon e Turner, 2005; Kim *et al.*, 2006; Minic, Novotny, Trpinac e Obradovic, 2006), sendo que afectam geralmente ambas as dentições (Landy e Donnai, 1993). Salienta-se que 65% dos pacientes apresentam anomalias dentárias relevantes (Carney, 1976). Estão descritas várias alterações dentárias em pacientes com IP.

A prevalência de hipodontia é de 43%, sendo esta a característica dentária mais frequente (Carney, 1976; Kim *et al.*, 2006) (figuras 1, 2 e 3 anexo II). Afecta geralmente incisivos laterais e pré-molares (Hadj-Rabia *et al.*, 2003). Ainda relativamente às alterações numéricas, a anodontia pode ser outra manifestação desta síndrome (Carney, 1976). A erupção tardia é a segunda característica dentária mais prevalente (37,5%), segundo alguns autores (Kim, *et al.*, 2006), enquanto que outros estudos indicam que ocorre em apenas 18% dos pacientes (Carney, 1976) (figura 4 em anexo II). No entanto, permanece por esclarecer se o atraso de erupção dentária é parte da síndrome ou um fenómeno secundário à ausência congénita de alguns dentes decíduos (Carney, 1976). A dentição decídua pode ficar retida até à idade adulta (Donnai, 2006). Quanto às anomalias de forma, os dentes em barril e conóides ocorrem em 30-35% dos doentes, sendo mais afectados os incisivos e os caninos (Carney, 1976; Minic, Novotny, Trpinac e Obradovic, 2006) (figuras 2, 3 e 5 anexo II). Também foram referidos dentes em forma de tulipa (Himelhoch, Scott, Olsen, 1987; Wu *et al.*, 2005) (figura 6 anexo II), cúspides acessórias (Berlin, Paller e Chan, 2002), fusões dentárias (Berlin, Paller e Chan, 2002) e taurodontismo (Bentolila, Rivera e Sanchez-Quevedo, 2006) (figuras 7 e 8 anexo II). Foram ainda descritos casos de aumento da relação coroa-raiz, com alongamento da coroa e estreitamento da raiz de dentes anteriores (Wu *et al.*, 2005) (figura 6 anexo 2). A microdontia é outra manifestação (Hadj-Rabia *et al.*, 2003).

A formação de diastemas pode ocorrer devido ao menor número de dentes e à forma cónica das coroas (Russel e Finn, 1967).

Alguns autores referem que a IP não está associada a hipoplasia do esmalte (Landy e Donnai, 1993; Rouse, 1999), enquanto que outros autores observaram a

presença de casos de defeitos de esmalte (Minic, Novotny, Trpinac e Obradovic, 2006). No caso clínico de um paciente com IP relatado por Bentolila, Rivera e Sanchez-Quevedo (2006) foi detectado um padrão morfológico imaturo persistente no esmalte e a presença de formações arredondadas irregulares de aparência não cristalina na áreas interprismáticas. Estes achados foram atribuídos à diminuição da mineralização do esmalte, mas não da dentina.

Gorlin e Anderson (1960) descreveram características da dentição comuns aos pacientes com IP – forma conóide das coroas de incisivos, caninos e pré-molares (sendo que a coroa dos molares se encontra frequentemente com uma inclinação diferente do normal), hipodontia e erupção dentária tardia. Embora seja comum, esta tríade não é considerada patognomónica desta síndrome (Russel e Finn, 1967).

Também foram referidas outras manifestações orais. O palato em ogiva foi observado em 12% dos pacientes com IP (Minic, Novotny, Trpinac e Obradovic, 2006). Existem casos de fendas labiais e do palato (Brett, 1973; Carney, 1976; Hadj-Rabia *et al.*, 2003). As fendas do palato estão presentes em 1,1% dos pacientes em comparação com 0,28% da população geral (Carney, 1976; Yell, Walshe e Desai, 1991). Por outro lado, Himelhoch, Scott e Olsen (1987) defendem que as fendas labiais e do palato não fazem parte da síndrome da Incontinentia Pigmenti, sendo esta associação fortuita. Este é, portanto, um aspecto controverso.

As características dentárias da IP, que incluem os dentes conóides ou em barril, hipodontia e atrasos da erupção, são de algum modo similares às encontradas nos pacientes com sífilis congénita, displasia condroectodérmica e displasia ectodérmica hipohidrótica. Estas patologias fazem diagnóstico diferencial com a IP relativamente às manifestações dentárias. Na sífilis congénita deve ser tido em atenção que os incisivos não são conóides, mas com a forma de chave de fendas, que os caninos e os pré-molares não se encontram envolvidos e que a dentição decídua não é afectada (Russel e Finn, 1967). Na displasia condroectodérmica ocorrem outras anomalias que não se verificam na IP como freios múltiplos e rebordo alveolar afectado (Al-Khenaizan, Al-Sannaa e Teebi, 2001). Gorlin e colaboradores (1964), citado por Wu e colegas (2005), sugerem que na displasia ectodérmica hipohidrótica, mais frequente em varões, verifica-se hipoplasia da porção média do lábio superior e ausências dentárias com maior frequência.

A presença de outras anomalias, para além das cutâneas, é de grande importância se as alterações dermatológicas forem discretas (Minic, Novotny, Trpinac e Obradovic, 2006). Estas outras manifestações podem ter grande valor no diagnóstico do paciente adulto já que, ao contrário das lesões cutâneas, estas irão permanecer durante toda a vida (Wu *et al.*, 2005). É essencial que o dentista seja consultado mal os dentes erupcionam ou aos seis meses de idade, consoante o que ocorrer primeiro (Scheuerle e Ursini, 2010). Outros autores consideram que a primeira avaliação dentária deve ser realizada aos dois anos de idade (Macey-Dare e Goodman, 1999; Berlin, Paller e Chan, 2002; Stavrianeas e Kakepis, 2004). A mãe e os irmãos dos pacientes também devem ser examinados com vista à detecção de anomalias dentárias (Macey-Dare e Goodman, 1999). É de notar que deve haver uma monitorização continuada destes pacientes, já que foram descritos casos em que as anomalias dentárias surgiram só após a infância (Pacheco *et al.*, 2006). Outro aspecto a destacar é a necessidade de um plano de tratamento adequado a nível dentário desde o momento do diagnóstico da IP até à reabilitação oral (Kitakawa *et al.*, 2009). É importante que a criança com IP tenha acesso a cuidados dentários especializados e que seja abordada interdisciplinarmente, incluindo odontopediatria, ortodontia, dentisteria estética, prostodontia e cirurgia oral para que sejam obtidos os resultados ideais, estéticos e funcionais, através de uma terapia adequada e integral (Domínguez-Reyes, Aznar-Martín e Cabrera-Suárez, 2002; Doruk, Bicakci e Babacan, 2003; Blechen e Anstey, 2004; Minic, Novotny, Trpinac e Obradovic, 2006). Assim, a implementação de cuidados dentários precoces e continuados permite prevenir deficiências nutricionais e atrasos no crescimento nos casos mais severos (Berlin, Paller e Chan, 2002).

Deve ser evidenciado que as ausências dentárias podem ter grande influência psicológica e social nas crianças que sofrem de IP, devido à aparência estética comprometida (Domínguez-Reyes, Aznar-Martín e Cabrera-Suárez, 2002). Os médicos dentistas devem contribuir para melhorar a aceitação e adaptação social destes pacientes (Domínguez-Reyes, Aznar-Martín e Cabrera-Suárez, 2002). Para este efeito, medidas preventivas, que incluem cuidados de higiene e dieta, devem ser transmitidas tanto ao paciente como à família (Domínguez-Reyes, Aznar-Martín e Cabrera-Suárez, 2002). É importante que estes pacientes tenham uma higiene oral meticulosa já que muitos têm ausências dentárias. Os pais devem ser também informados de que é comum haver atrasos na erupção dentária e que é fundamental terem atenção à dentição, em particular

quando a criança tem hipodontia ou dentes com anomalias (Landy e Donnai, 1993). Observar atentamente tanto a erupção como o desenvolvimento dentário é essencial para a manutenção da dimensão vertical e a obtenção de uma oclusão estável, preservando a capacidade mastigatória (Domínguez-Reyes, Aznar-Martín e Cabrera-Suárez, 2002; Kitakawa *et al.*, 2009). A conservação da dentição decídua pelo maior período de tempo possível está indicada, para que as funções orais sejam mantidas normalmente (Domínguez-Reyes, Aznar-Martín e Cabrera-Suárez, 2002). Deste modo, Macey-Dare e Goodman (1999) defendem a necessidade de um diagnóstico precoce que permita a conservação dos dentes erupcionados.

A colocação de implantes, nos casos em que haja necessidade, deve ser considerada quando o paciente tiver a idade apropriada (Tracey e Welbury, 1999). É de referir que já foram colocados implantes em crianças com displasia ectodérmica com sete anos de idade e com problemas dentários semelhantes aos verificados em alguns pacientes com IP (Scheuerle e Ursini, 2010). Em alternativa, podem ser utilizadas pontes fixas tradicionais, tipo Maryland, adesivas em cerâmicas ou em resina (Rouse, 1999). Segundo Rouse (1999) o factor chave para a reabilitação estética de um paciente com IP é a qualidade normal do esmalte, que permite a utilização de todas as soluções adesivas disponíveis.

Na pesquisa bibliográfica efectuada, foram encontrados apenas dois casos publicados de tratamento ortodôntico de pacientes com IP. Yamashiro, Nakagawa e Takada (1998) apresentaram um caso de tratamento ortodôntico em que foi observada uma relação esquelética classe III. A paciente apresentava ausência de dentes posteriores na região dos pré-molares, mesialização dos molares e dimensão vertical diminuída (Yamashiro, Nakagawa e Takada, 1998). Doruk, Bicakci e Babacan (2003) descreveram uma paciente com discrepância maxilar transversal, ausências dentárias múltiplas tanto no sector anterior como posterior e com dimensão vertical mantida. É importante realçar que o tratamento ortodôntico em casos de numerosas ausências dentárias pode ficar dificultado devido à falta de ancoragem (Yamashiro, Nakagawa e Takada, 1998; Doruk, Bicakci e Babacan, 2003).

4. Caso Clínico

Uma menina caucasiana de três anos de idade foi encaminhada para a consulta de Odontopediatria da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade de Lisboa pelo Serviço de Dermatologia do Hospital do Barlavento Algarvio.

A criança é filha única, tendo sido a sua gestação de tempo completo. A mãe desta negou ter tido outra gravidez. O parto foi normal e decorreu sem sofrimento fetal. Aos primeiros dias de vida foram observadas lesões vesiculares e crostosas (lesões em involução) localizadas no pé e no grande lábio direitos da vulva da paciente. Foi detectado eosinofilia no sangue periférico. Posteriormente ocorreu a generalização das lesões vesiculares que formaram um padrão linear segundo as linhas de Blaschko. Ao sexto dia de vida foi realizada uma biópsia incisional que confirmou o diagnóstico de IP (figura 1 anexo III). Durante o primeiro ano de vida a paciente apresentou lesões hiperqueratósicas e alguns surtos de vesículas.

A mãe da menina nega a existência de casos de IP na família. Os exames dermatológico e molecular realizados na progenitora não revelaram IP.

A criança foi pela primeira vez à consulta de Odontopediatria da FMDUL no dia 12 de Março de 2010. À data desta observação, na paciente haviam sido identificadas pelo dermatologista alopecia cicatricial na região fronto-parietal direita e ao nível do vértex (figuras 2 e 3 anexo III), distrofia ungueal localizada e lesões dermatológicas hiperpigmentadas lineares disseminadas segundo as linhas de Blaschko no tronco e principalmente nos membros, sendo focalmente hiperqueratósicas (figuras 4, 5 e 6 anexo III).

Não manifestava nem alterações oculares (realizava exames oftalmológicos periódicos) nem alterações neurológicas ou quaisquer outras patologias. É de referir que a paciente era monitorizada regularmente em consulta de Pediatria. A paciente era comunicativa e manifestava um comportamento normal, com percentil de peso e altura também normais (50-75%). Nunca tinha realizado uma intervenção cirúrgica. No entanto, tinha sido sujeita a internamento hospitalar à nascença relacionado com o estudo da IP. Na altura, foi-lhe administrada penicilina durante um dia e utilizou hidratantes. A 12 de Março de 2010, a paciente fazia medicação tópica com hidratantes

e queratolíticos ao nível das lesões hiperqueratósicas. A mãe da paciente desconhece que esta tenha alergias a fármacos.

Relativamente aos hábitos alimentares, a mãe referiu que a criança não tinha hábito de consumir muitos alimentos com açúcar. Comia esporadicamente um chocolate, mas geralmente não o fazia ao deitar nem entre refeições. No entanto, ainda usava biberão, embora não de forma diária (cerca de uma vez por semana ao deitar).

A paciente tomou gotas de flúor durante o primeiro ano de vida. Realizava escovagem dos dentes duas vezes por dia – de manhã e à noite.

Durante o exame extra oral da cabeça e pescoço, mãos e articulações não foram detectadas alterações, à parte as anteriormente referidas. O exame intra-oral foi considerado dentro dos limites do normal. Destaca-se apenas a inserção baixa do freio labial superior.

Em relação à oclusão, verificou-se relação molar decídua com plano terminal recto esquerdo (sendo não classificável à direita) e a relação de caninos de classe II direita e classe I esquerda. O trespasse vertical era de 50% e o horizontal era de 2 mm. O comprimento das arcadas superior e inferior foi considerado adequado. Não foram encontrados sinais e sintomas de patologia relacionados com as articulações têmporo-mandibulares.

Do ponto de vista dentário foi observada a fusão dos dentes 61 e 62. Esta fusão apresentava uma fissura que se estendia pelas faces palatina e vestibular ao nível da qual foi detectada cárie. Verificou-se a presença de cúspides acessórias em mesial do dente 64 e disto-vestibular do dente 63. Foi notado alteração da forma dos dentes 71, 81 e 82, em barril e dos dentes 53 e 63, conóides. O dente 81 apresenta uma fenda do bordo incisal. Foram detectadas manchas esbranquiçadas na face vestibular, próximas do bordo incisal, dos dentes 51, 52, 63, 71, 81 e 82 sugestivas de hipomineralização do esmalte dentário. Também foi diagnosticada agenésia do dente 72 e atraso de erupção do 85 (imagens 7, 8 e 9 anexo III).

Foi realizada uma radiografia oclusal superior (imagem 10 anexo III). A realização de uma ortopantomografia foi adiada até a criança completar os 6 anos. Foi iniciada uma abordagem preventiva com motivação e instrução de higiene oral, tendo

sido aconselhada a utilização de uma escova unitufo ao nível da fissura dos dentes 61 com o 62 e dos molares decíduos (devido à anatomia muito marcada) em complemento à escova normal sob supervisão dos progenitores. Foram também transmitidas informações acerca dos hábitos dietéticos, nomeadamente sobre o papel dos carboidratos na cárie dentária, e a recomendação para cessar o hábito do biberão antes de adormecer. Neste contexto, foi aplicado verniz de flúor (Duraphat® - Colgate) nas superfícies interproximais de molares e caninos.

Na segunda consulta, a 15 de Maio de 2010, foi realizada uma radiografia oclusal inferior (imagem 11 anexo III) e diagnosticada a ausência do germen dentário do 32.

Procedeu-se à remoção da cárie do 61 e 62 fusionados após anestesia local com lidocaína com vasoconstritor 1:80.000 (Xilonibsa® - Inibsa). Utilizou-se uma base de hidróxido de cálcio (Life® - Kerr) para a protecção pulpar. Posteriormente aplicou-se um cimento de ionómero de vidro (Vitrebond® - 3M), o sistema adesivo (Scotchbond Multi-purpose® - 3M) e a cavidade foi restaurada com compósito cor A1 (Tetric EvoCeram® - 3M), de acordo com as instruções do fabricante.

Na terceira consulta, a 7 de Maio de 2011, foi realizada uma radiografia de controlo da restauração dos dentes 61 e 62 fusionados, na qual não foi detectada cárie secundária (imagem 12 e 13 anexo III). Efectuou-se um polimento com borracha abrasiva da restauração efectuada na consulta anterior. Verificou-se que o dente 85 se encontrava ainda em erupção (imagem 14 anexo III). Realizou-se um polimento profilático nos quatro quadrantes e aplicação tópica de flúor com gel hipofluoretado 1,23% (Flugel® – Dentaflux). Uma vez que alguns dentes posteriores apresentavam pontos de contacto, introduziu-se a realização de a higiene oral interproximal com o fio dentário em *loop* (imagem 14, 15 e 16 anexo III). Foi agendada a próxima consulta de controlo em 4 meses (Setembro – coincidente com o início do ano lectivo).

É de referir que o longo intervalo de tempo entre consultas está relacionado com a dificuldade de deslocamento da paciente do Algarve para Lisboa e com a disponibilidade profissional da mãe desta. De notar, igualmente que a paciente foi colaborante, embora apreensiva, durante as várias consultas.

5. Discussão

A Federação das Doenças Raras de Portugal (Fedra, 2004) estima que existam 24 a 36 milhões de pessoas na União Europeia com doenças raras (Fedra, 2004). No entanto, segundo esta federação, foram feitos muito poucos estudos acerca da maioria das doenças raras, o que tem como consequência a falta de a informação da comunidade médica sobre estas patologias, tornando a realização do diagnóstico geralmente tardia para a maioria dos pacientes. A Fedra defende que há falta de tratamento eficaz nas doenças raras, tanto devido à escassez de investigação, como ao facto de comercialmente o desenvolvimento de medicamentos para um número tão limitado de doentes não ser lucrativo (Fedra, 2004). Os fármacos utilizados no diagnóstico, prevenção ou tratamento de doenças de raras, têm a designação de medicamentos orfãos (Fedra, 2010).

A Fedra promoveu no passado mês de Março a I Conferência Nacional de Doenças Raras em que foi tratado, entre outros temas, o Registo Nacional de Doenças Raras (Fedra Databank) que se encontra em fase de elaboração, tendo sido iniciado há um ano atrás. Segundo o director do projecto, Dr. Vaz Carneiro, esta base de dados estaria a funcionar em pleno em 3 a 4 anos. Este estudo tem como objectivos determinar a prevalência e incidência, a forma como se processa o diagnóstico e as consequências físicas, psíquicas e económicas de sete doenças raras. Deste modo, visa colmatar a falta de informação e caracterização destas patologias no nosso país, em que os pacientes se encontram dispersos por diversos hospitais e diferentes serviços médicos dentro do mesmo hospital, não havendo um cruzamento de informações ou um protocolo comum de actuação de cada patologia rara. Esta foi, aliás, uma das dificuldades da presente tese, tendo-se mantido desconhecida, apesar das inúmeras pesquisas e contactos, a prevalência da IP em Portugal. No entanto, o projecto de base de dados anteriormente citado não visa as potenciais 600 000 doenças raras existentes em Portugal, entre as quais a IP. Em contacto pessoal com o Dr. Vaz Carneiro foi confirmada a inexistência no corpo clínico deste estudo de um médico dentista. Este aspecto trata-se de uma lacuna óbvia que não deve ser descurada.

O PNDR (2008), entre outros aspectos, estipula a criação de centros de referência. Estes visariam melhorar o acesso dos pacientes a cuidados de saúde

adequados, assim como aos mecanismos de gestão integrada, contribuindo para o conhecimento, produção nacional de investigação e promoção da inovação terapêutica e acessibilidade a medicamentos destes pacientes e também, assegurariam a cooperação transnacional. Este programa teria como limite temporal o ano de 2010. No entanto, actualmente não existe nenhum centro de referência, não tendo sido sequer iniciada a implementação do programa.

Contudo, apesar da inexistência de tais centros de referência, alguns pacientes são encaminhados dos hospitais para estruturas especializadas como a FMDUL. Foi o sucedido com esta criança que se deslocou a esta instituição trazendo consigo um termo de responsabilidade emitido pelo hospital algarvio, que permitiu a referenciação da paciente acompanhada de informação clínica. Este encaminhamento foi, assim, estabelecido e motivado pelo interesse da dermatologista da paciente e pelas próprias preocupações da família. As inquietações da mãe relativamente à situação dentária da paciente só obtiveram resposta na FMDUL. Aquando da primeira consulta a paciente já apresentava uma lesão de cárie extensa e próxima da polpa ao nível da fissura dos dois dentes anteriores fusionados. Esta lesão teria tido uma abordagem mais conservadora se tivesse sido diagnosticada e tratada mais precocemente. Este exemplo não poderia justificar, de forma mais evidente, a ideia defendida pelos autores citados anteriormente relativamente ao exame dentário precoce. Para além do disposto, a mãe da paciente destacou o aspecto da criança ter vergonha de sorrir, visto sentir que os seus dentes são diferentes dos das outras pessoas, o que revela um impacto social negativo. Pode-se ainda supor que a abordagem médico-dentária tardia possa estar relacionada com a falta de sensibilidade por parte dos profissionais de saúde relativamente ao peso das alterações dentárias no contexto da saúde e da próprio bem-estar da menina.

É de referir que a paciente descrita pode ser muito provavelmente um caso esporádico desta síndrome, já que na mãe desta não possui história ou sinais clínicos sugestivos de IP.

No caso clínico descrito foram detectadas alterações dentárias características de IP. A paciente apresentava agenésias, atraso da erupção, fusão, dentes em barril e conóides e cúspides acessórias. Assim sendo, observaram-se as manifestações da tríada dentária da IP – hipodontia, atraso da erupção e dentes conóides.

A agenésia dentária, tanto de dentes decíduos como de permanentes, foi diagnosticada também nos casos clínicos descritos por Hedge e colaboradores (2006), Kitakawa e colaboradores (2006) e Wu e colaboradores (2005). Contrariamente aos casos apresentados por estes autores, com agenésias múltiplas, no presente caso clínico foi constatada, a agenésia de apenas um dente decíduo e do seu sucessor. Deste modo, uma reabilitação oral complexa necessária nos casos dos autores citados não seria aplicável à paciente em causa. No entanto, não foram realizadas radiografias periapicais de todos os dentes ou uma ortopantomografia que permitissem despistar em completo esta situação. Tal justifica-se por ter sido considerado que a eventual informação adicional que seria obtida com estes exames não alteraria o plano de tratamento a efectuar nesta criança de apenas três anos de idade. Deste modo, o benefício da utilização destes meios auxiliares de diagnóstico não foi considerado suficiente para submeter a paciente à radiação. Assim, não foram descartadas agenésias de pré-molares e molares definitivos. Segundo Ravn (1971), os pacientes com agenésia de dentes decíduos habitualmente têm ausência dos correspondentes sucessores. É exactamente isso que se verifica na paciente em causa, agenésia dos dentes 72 e 32. É de referir, também, que as ausências dentárias ocorrem em 0,1 a 0,9 % da população pediátrica (Winter, 1997).

Yamashiro, Nakagawa e Takada (1998) e Bentolila, Rivera e Sanchez-Quevedo (2006) descrevem situações de atraso da erupção da dentição decídua à semelhança do caso apresentado.

A presença de cúspide acessória em dentes decíduos está também de acordo com o descrito num dos casos de Macey-Dare e Goodman (1999).

Dentes em forma de barril foram detectados no trabalho de Carney (1976), tal como no caso descrito. No entanto, o autor não faz referência ao tipo de dentição, decídua ou permanente.

Welbury e Welbury (1999) descreveram um caso clínico de um paciente com IP com dentes decíduos conóides, à semelhança do caso apresentado.

A paciente apresentava manchas esbranquiçadas na face vestibular, próximas do bordo incisal, de alguns dos dentes anteriores sugestivas de hipomineralização do

esmalte dentário. Dentes decíduos com defeitos no esmalte foram também observados no caso de Bentolila, Rivera e Sanchez-Quevedo (2006).

Relativamente à fusão dentária, na pesquisa bibliográfica efectuada, não foram encontrados casos de IP publicados com esta anomalia dentária e permanece por esclarecer se esta anomalia está associada a IP ou se ocorre por acaso. Ravn (1971), num estudo com 4564 crianças, encontrou uma ocorrência de fusões de 0,9% na dentição decídua. É de destacar que a frequência na dentição decídua é muito superior à da dentição definitiva calculada em 0,1-0,2% (Winter, 1997). Segundo Ravn (1971) pode-se assumir que a fusão, na dentição decídua, do incisivo central ao lateral superiores quase sempre afecta a dentição permanente.

No caso exposto, ao contrário daqueles descritos por Gorlin e Anderson (1960) e Wu e colaboradores (2005) não foram encontrados sinais sugestivos de dentes impactados (embora não tenham sido realizadas ortopantomografia nem radiografias periapicais). Em dois dos casos descritos por de Macey-Dare e Goodman (1999) foi diagnosticada em dentição decídua microdontia e noutros dois, macrodontia, sendo que nenhuma destas anomalias se encontrava presente no caso desenvolvido. Macey-Dare e Goodman (1999) relataram igualmente um paciente com taurodontismo em dentição decídua, situação que não foi encontrada neste caso.

Nos casos de Wu e colaboradores (2005) foi detectado rácio coroa-raiz de um para um, o que não foi verificado no presente caso. Também não foi encontrado no caso relatado incisivos em forma de tulipa como descrito por Wu e colaboradores (2005). É de salientar que as duas últimas malformações dentárias foram observadas em dentes permanentes, o que não exclui por completo a sua existência (ainda por detectar) nesta criança.

Vários casos de crianças com IP, com diversas manifestações dentárias, têm sido publicados. No entanto, muitas delas foram detectadas apenas em observações isoladas. Para além disso, supõe-se que essas alterações ocorram com uma frequência semelhante à população em geral, embora não existam dados comparativos de prevalências na população síndrómica versus na não síndrómica. Este é o caso das situações de dentes em forma de tulipa, rácio coroa-raiz alterado, macro e microdontia, fusões, cúspides acessórias e taurodontismo. Deste modo, as anomalias dentárias mais observadas e, por

isso, mais características nas crianças com IP são as agenésias dentárias e as alterações da forma dentária que compreendem tanto os dentes conóides (em dentes anteriores) como os dentes em barril. No caso apresentado foram encontradas agenésias e dentes em barril e conóides. Por outro lado, foi detectada uma fusão e duas cúspides acessórias que podem ser o resultado de uma associação fortuita.

Importa referir que é necessário monitorizar a reabsorção radicular de dentes fusionados, já que esta é diferente para cada um dos elementos envolvidos, o que poderia implicar a necessidade de conservação de espaço. Mas como se trata de uma fusão entre os incisivos central e lateral, com alturas de esfoliação próximas, não são esperadas complicações (Eidelman, 1981).

O plano de tratamento proposto no caso descrito consistiu na abordagem da lesão de cárie, polimento profilático e aconselhamento de higiene oral como medidas preventivas. Poder-se-ia ter sido considerada a aplicação de selantes, com vista a preservar a integridade da dentição decídua o máximo de tempo possível, já que poderão existir agenésias de dentes definitivos. No entanto, foram tidos em consideração dois aspectos. O primeiro é que os segundos molares decíduos não se encontravam totalmente erupcionados, de modo a permitir o isolamento contra a humidade necessário à colocação dos selantes. O segundo relaciona-se com a ausência de sinais de lesão de cárie (para além da que foi restaurada ao nível dos dentes fusionados), tratando-se, portanto, de uma paciente de baixo risco. Assim, optou-se pela não realização dos selantes. Em vez disso, foi dado relevo junto da mãe aos hábitos de higiene oral e estreitou-se o intervalo entre consultas de controlo (3 em 3 meses), podendo este intervalo ser alterado se a situação dentária da paciente assim o justificar.

Esta paciente deverá ser seguida regularmente em consultas de Odontopediatria. Assim, poderão ser detectadas e abordadas anomalias na dentição definitiva. É também muito importante a monitorização da erupção da dentição permanente e agir precocemente se forem detectadas agenésias dentárias em que haja necessidade de realizar manutenção de espaços. Para o efeito, a realização de uma ortopantomografia durante o início da fase de dentição mista será fundamental. Se a situação o justificar, e quando a idade for apropriada, a paciente poderá realizar reabilitação com implantes e/ou tratamento ortodôntico. No futuro, esta paciente poderá beneficiar, à semelhança da generalidade dos pacientes com esta síndrome, de uma abordagem combinada de

especialistas como odontopediatras, ortodontistas, prostodontistas e cirurgiões orais para que o seu tratamento alcance o melhor resultado possível.

6. Conclusão

A IP é uma patologia multisistémica em que as manifestações dentárias estão presentes em 70-80% dos casos, sendo as alterações que ocorrem com a segunda maior frequência. Ao contrário das lesões cutâneas, com maior prevalência, as anomalias dentárias permanecem durante toda a vida dos pacientes.

Vários casos de crianças com IP, com diversas manifestações dentárias, têm sido publicados. As anomalias dentárias mais observadas e, por isso, mais características nas crianças com IP são as agenésias e as alterações da forma coronária que compreendem tanto os dentes conóides (em dentes anteriores) como os dentes em barril. No caso apresentado foram encontradas agenésias, dentes em barril e conóides. Por outro lado, foi detectada uma fusão de dois dentes decíduos e duas cúspides acessórias que podem ser o resultado de uma associação fortuita.

Actualmente não existem centros de referência para os quais os pacientes com IP possam ser encaminhados. No entanto, estes doentes podem ser referenciados dos hospitais para as consultas de Medicina Dentária, nomeadamente para estruturas especializadas como a FMDUL, através de um termo de responsabilidade, que permite o encaminhamento com informação clínica. Foi o sucedido no caso clínico descrito.

Na abordagem em medicina dentária dos pacientes com IP existem vários aspectos relevantes. O dentista deve ser consultado mal os dentes erupcionem ou o mais tardar aos dois anos de idade, de modo a que se realize um exame precoce. Aconselha-se que a mãe e os irmãos dos pacientes também sejam examinados com vista à detecção de anomalias dentárias. É importante tentar melhorar a aceitação e adaptação social destes pacientes que devido às ausências dentárias podem ter a aparência estética comprometida. As medidas preventivas, que incluem cuidados de higiene e dieta, devem ser transmitidas tanto ao paciente como à família, já que é fundamental que estes pacientes tenham uma higiene oral meticulosa. A conservação da dentição decídua pelo maior período de tempo possível está indicada. Observar atentamente tanto a erupção, como o desenvolvimento dentário, e agir precocemente, se forem detectadas agenésias dentárias em que haja necessidade de realizar manutenção de espaços, é essencial para a manutenção do comprimento das arcadas e da dimensão vertical e a obtenção de uma oclusão estável. Certas alterações dentárias merecem especial atenção. É o caso dos

dentes com anomalia de fusão, que podem esfoliar precocemente (visto que os dentes envolvidos têm reabsorções radiculares distintas), o que poderia implicar a necessidade de conservação de espaço. Outra situação prende-se com as agenésias dos dentes decíduos, sendo provável a ausência dos sucessores permanentes.

É necessário um plano de tratamento adequado a nível dentário desde o momento do diagnóstico da IP até à reabilitação oral. Considera-se fundamental que a criança com IP tenha acesso a cuidados dentários especializados e que seja abordada interdisciplinarmente, incluindo odontopediatria, ortodontia, dentisteria estética, prostodontia e cirurgia oral para que sejam obtidos os resultados estéticos e funcionais ideais através de uma terapia adequada e integral. A monitorização continuada destes pacientes é portanto, crucial.

Anexo I

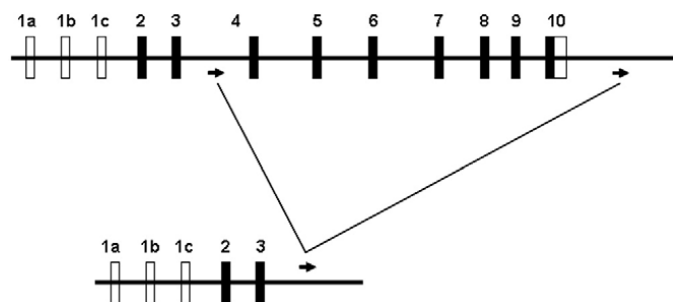


Figura 1: Delecção dos exões 4 a 10 do gene NEMO na IP (Jentarra, Snyder e Narayanan, 2006).



Figura 2: Lesões vesiculares do primeiro estágio da doença em bebê do sexo feminino com 2 semanas de vida (Harper *et al.*, 2006).



Figura 3: Vesico-bolhas segundo as linhas de Blaschko do primeiro estágio em recém-nascido (Phan, Wargon e Turner, 2005).

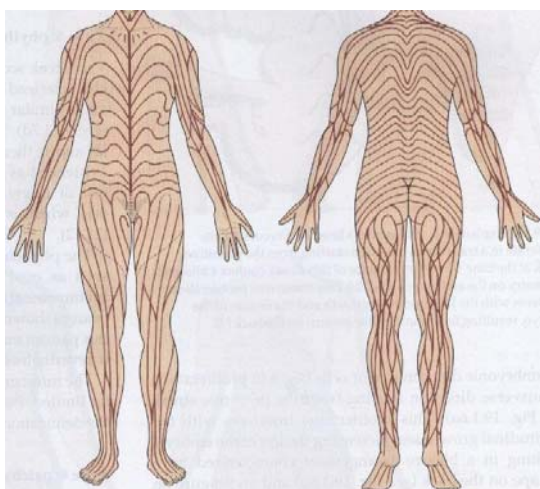


Figura 4: Linhas de Blaschko (Harper *et al.*, 2006).

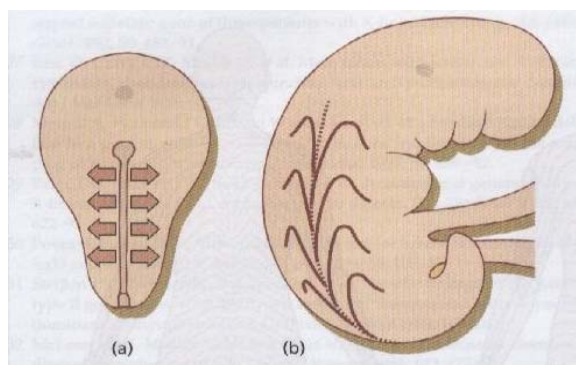


Figura 5: Relação entre o desenvolvimento embriológico e as linhas de Blaschko. A forma em “V” das linhas sobre a coluna vertebral resulta da interferência entre a proliferação celular transversal (a) e o crescimento e a flexão longitudinal do embrião (b) (Harper *et al.*, 2006).



Figura 6: Segundo estágio da IP em criança do sexo feminino (Harper *et al.*, 2006).



Figura 7: Lesões hiperqueratósicas e verrucosas do segundo estágio de (Hadj-Rabia *et al.*, 2003).



Figura 8: Manifestações cutâneas do terceiro estágio (Scheuerle e Ursini, 2010).



Figura 9: Hiperpigmentação na região inguinal direita (terceiro estágio) em menina de um ano de idade (Scheuerle e Ursini, 2010).



Figura 10: Quarto estágio de IP em mulher adulta (Phan, Wargon e Turner, 2005).



Figura 11: Estrias atróficas sem pêlos associadas ao quarto estágio (Berlin, Paller e Chan, 2002).



Figura 12: Onicodistrofia em criança com IP de 2 anos de idade (Harper *et al.*, 2006).

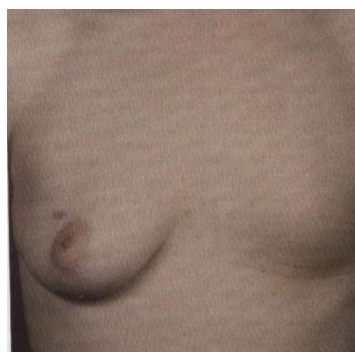


Figura 13: Aplasia unilateral da mama e do mamilo em adulto com IP (Harper *et al.*, 2006).

CRITÉRIOS DE DIAGNÓSTICO	
Sem evidência de IP nos familiares femininos em primeiro grau	Com evidência de IP nos familiares femininos em primeiro grau
Critérios Major	O diagnóstico de IP é provável num familiar feminino em primeiro grau de uma paciente feminina se qualquer uma das seguintes características forem demonstráveis, isoladamente ou em conjunto:
Típico <i>rash</i> neonatal:	
Eritema	
Vesículas	
Eosinofilia	
Hiperpigmentação típica:	
Principalmente no tronco	
Linhas de Blaschko	
Diminuem de severidade na adolescência	
Lesões lineares, atróficas e sem pêlos	
Critérios Minor	História sugestiva ou evidência de <i>rash</i> típico
Envolvimento dentário	Manifestações cutâneas de IP:
Alopécia	Hiperpigmentação
Cabelo lanuginoso/unhas anormais	Cicatrizes
Patologia da retina	Estrias sem pêlos
	Cabelo lanuginoso
	Patologia da retina
	Abortos de fetos masculinos múltiplos
<p>É necessário pelo menos um dos critérios major para fazer um diagnóstico preciso de IP esporádica. Os critérios minor, se presentes, irão corroborar o diagnóstico, mas por causa da sua elevada incidência, a ausência completa deve induzir incerteza no diagnóstico.</p>	

Tabela 1: Critérios de Diagnóstico de IP (Landy e Donnai, 1993).

Anexo II

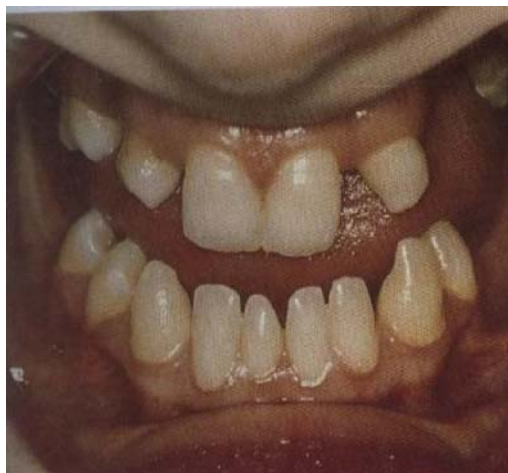


Figura 1: Dentição de mulher com IP em que se verifica hipodontia (Harper *et al.*, 2006).



Figura 2: Ausência de alguns dentes decíduos – 62, 74 e 75 – e presença de dentes conóides em criança de 3 anos do sexo feminino (Kitakawa *et al.*, 2009).



Figura 3: Ortopantomografia da menina da figura 2, que confirma as agenésias de vários dentes decíduos e permanentes (Kitakawa *et al.*, 2009).



Figura 4: Atraso na erupção dentária em doente de 14 anos com IP (Pacheco, *et al.*, 2006).



Figura 5: Paciente de 13 anos com IP que apresenta hipodontia e dentes anteriores conóides (Wu, Wang e Chan, 2005).



Figura 6: Menina com dez anos de idade e que apresenta incisivos centrais superiores em forma de tulipa e incisivos inferiores com rácio coroa-raiz aumentado (Wu *et al.*, 2005).

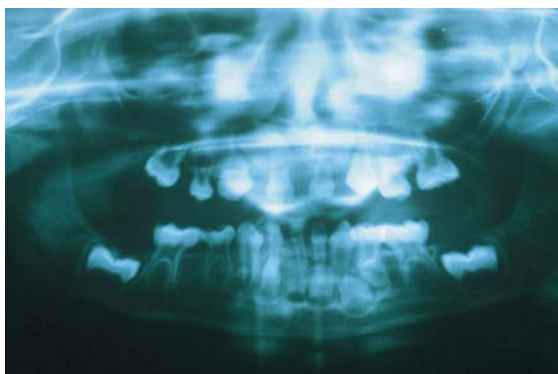


Figura 7: Ortopantomografia de paciente do sexo feminino com três anos de idade que apresenta agenésias dentárias múltiplas e taurodontismo (Domínguez-Reyes, Aznar-Martin, Cabrera-Suarea, 2002).

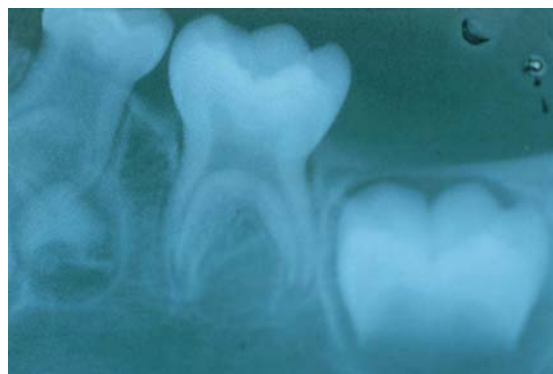


Figura 8: Radiografia da criança da figura 7 em que se verifica anomalia de formação do gérmen dentário do 34 e taurodontismo do 74. Não se visualiza o gérmen do 35 (Domínguez-Reyes, Aznar-Martin, Cabrera-Suarea, 2002).

Anexo III

HOSPITAL DO BARLAVENTO ALGARVIO
ARS ALGARVE
SITIO DO POÇO SECO, 8500-338 PORTIMÃO
TEL: 282 450 300 FAX: 282 450 390

HBA 

HISTOPATOLOGIA CUTÂNEA

Nº Processo: 26006541 Episódio N: 26010656 Data-Hora 25/08/06-17:59
TNT. NEONATOLOGIA NEONATOLOGI DoenteN 26006541
Nº Histopatologia: D0911/06 Data Nasc: 22/08/2006 - 3 Dias Fem.
Ano: 2006

Médico: Manuela Loureiro Data: 28-08-2006

Localização: Face interna braço direito.


Diagnostico Clinico: Incontinentia Pigmenti?

Relatorio

/

Conclusão

Incontinentia Pigmenti.


(Drª Lurdes Ferreira)

01-09-2006

Figura 1: Fotocópia do resultado do exame histopatológico da paciente.



Figura 2: Alopecia cicatricial na região fronto-parietal direita (fotografia realizada no dia 7 de Maio de 2011).



Figura 3: Alopecia ao nível do vertex (fotografia realizada no dia 7 de Maio de 2011).



Figura 4: Lesão hiperqueratósica e hiperpigmentada ao nível do joelho direito (fotografia realizada no dia 7 de Maio de 2011).



Figura 5: Lesões hiperpigmentadas ao nível da região inguinal direita (fotografia realizada no dia 7 de Maio de 2011).



Figura 6: Lesões hiperpigmentadas ao nível do tronco (fotografia realizada no dia 7 de Maio de 2011).



Figura 7: Fotografia intra-oral frontal da paciente (realizada dia 15 de Maio de 2010). Observa-se fusão do 61 e 62 com lesão de cárie, dentes 53 e 63 conóides e os dentes 71, 81 e 82 em barril.



Figura 8: Fotografia intra-oral oclusal superior da paciente (realizada dia 15 de Maio de 2010). Verifica-se a fusão do 61 e 62 com lesão de cárie e a cúspide acessória do 64.



Figura 9: Fotografia intra-oral oclusal inferior da paciente (realizada dia 15 de Maio de 2010). Destaca-se os dentes 71, 81 e 82 em barril e a ausência do dente 72.

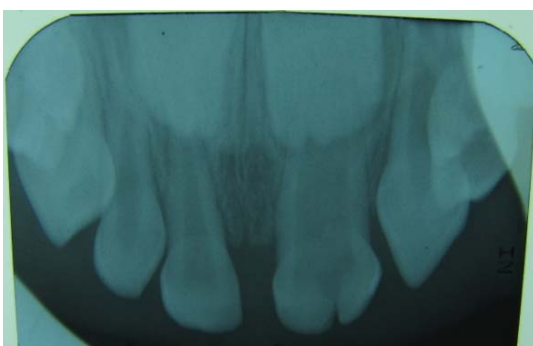


Figura 10: Radiografia oclusal superior (realizada dia 12 de Março de 2010). Note-se a fusão do 61 e 62 com cárie extensa.



Figura 11: Radiografia oclusal inferior (realizada dia 15 de Maio de 2010). Salienta-se a ausência do germen dentário do 32.

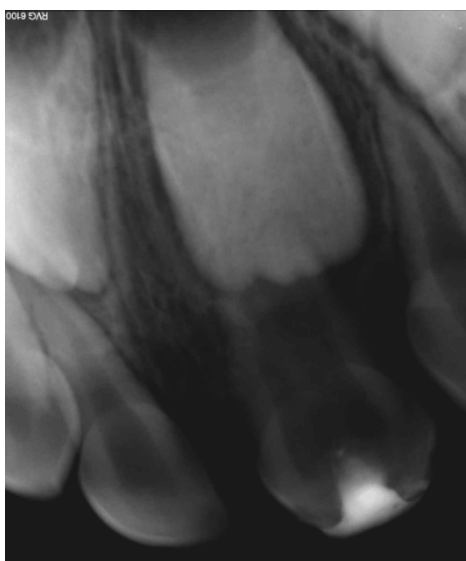


Figura 12: Radiografia de controlo da restauração dos dentes 61 e 62 fundidos (realizada dia 7 de Maio de 2011).



Figura 13: Fotografia frontal (realizada dia 7 de Maio de 2011). Observa-se a restauração dos dentes 61 e 62 (antes do polimento da mesma) e a cúspide acessória ao nível do 63.



Figura 14: Fotografia oclusal inferior (realizada dia 7 de Maio de 2011). Dente 85 em erupção.

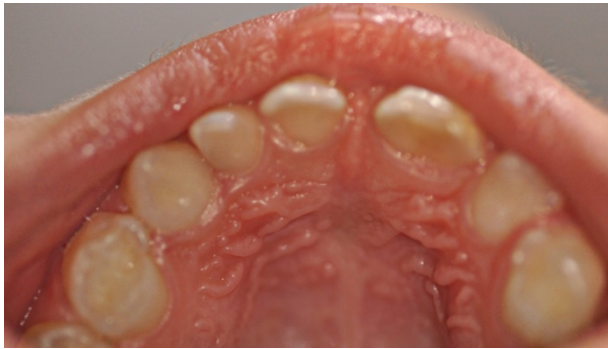


Figura 15: Fotografia oclusal superior (realizada dia 7 de Maio de 2011). Evidenciam-se as cúspides acessórias do 63 (disto-vestibular) e do 64 (mesial).



Figura 16: Pormenor das cúspides acessórias do 63 (disto-vestibular) e do 64 (mesial) (fotografia realizada dia 7 de Maio de 2011).

Referências Bibliográficas

1. Al-Khenaizan S, Al-Sannaa N, Teebi A. What syndrome is this?. *Pediatr Dermatol*. 2001;18(1):68-70.
2. Aradhya S, Woffendin H, Jakins T, Bardaro T, Esposito T, Smahi A, *et al.*. A recurrent deletion in the ubiquitously expressed NEMO gene accounts for the vast majority of incontinent pigmenti mutations. *Hum Mol Genet*. 2001;10(9):2171-9.
3. Bentolila R, Rivera H, Sanchez-Quevedo MC. Incontinentia pigmenti: a case report. *Pediatr Dent*. 2006 Jan-Feb;28(1):54-7.
4. Berlin AL, Paller AS, Chan LS. Incontinentia pigmenti: A review and update on the molecular basis of pathophysiology. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47(2):169-87.
5. Blechen SS, Anstey AV. Disorders of skin colour. *In*: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, editors. *Rook's Textbook of Dermatology*. Turin: Blackwell Science; 2004. p. 39.20-2.
6. Brett EM. Incontinentia Pigmenti with neurological features. *Proc. R. Soc. Med*. 1973 Nov;66(11):1086-7.
7. Carney RG, Carney Jr RG. Incontinentia Pigmenti. *Arch Dermatol*. 1970 Aug;102:157-62.
8. Carney RG. Incontinentia Pigmenti – a world statistical analysis. *Arch Dermatol*. 1976 Apr;112(4):535-42.
9. Chan YC, Giam YC. A retrospective study of incontinentia pigmenti seen at the National Skin Centre, Singapore over a 10-year period. *Ann Acad Med Singapore*. 2001 Jul;30(4):409-13.
10. Domínguez-Reyes A, Aznar-Martín T, Cabrera-Suárez E. General and dental characteristics of Bloch-Sulzberger syndrome. Review of literature and presentation of a case report. *Med Oral*. 2002 Jul-Oct;7(4):293-7.
11. Donnai D. Incontinentia Pigmenti and pigmentary mosaicism. *In*: Harper J, Oranje A, Prose N, editores. *Textbook of Pediatric Dermatology*. Turin: Blackwell Publishing; 2006. p. 1503-9.
12. Doruk C, Bicakci AA, Babacan H. Orthodontic and orthopedic treatment of a patient with incontinentia pigmenti. *Angle Orthod*. 2003 Dec;73(6):763-8.
13. Ehrenreich M, Tarlow MM, Godlewska-Janusz E, Schwartz RA. Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger Syndrome): a systemic disorder. *Cutis*. 2007 May;79(5):355-62.

14. Eidelman E. Fusion of maxillary primary central and lateral incisors bilaterally. *Pediatr Dent*. 1981 Dec;3(4):346-7.
15. Federação das Doenças Raras de Portugal [internet]. Lisboa: Federação das Doenças Raras de Portugal; [actualizado 2004 Julho 7; citado 2010 Jan 15]. Doenças Raras; [cerca de uma tela]. Disponível em: http://net.fedra.pt/index.php?option=com_content&view=category&layout=blog&id=38&Itemid=69.
16. Federação das Doenças Raras de Portugal [internet]. Lisboa: Federação das Doenças Raras de Portugal; [actualizado 2010 Julho 15; citado 2010 Jan 15]. Medicamentos órfãos; [cerca de uma tela]. Disponível em: http://net.fedra.pt/index.php?option=com_content&view=category&layout=blog&id=39&Itemid=72.
17. Fernández MF, Samela PC, Buján MM, Merediz J, Pierini AM. Recién nacido con lesiones vesicoampollares lineales - Neonate with linear rows of vesiculobullous lesions. *Arch Argent Pediatr*. 2010;108(1):e5-e8.
18. Godambe S, McNamara P, Rajguru M, Hellmann J. Unusual neonatal presentation of incontinentia pigmenti with persistent pulmonary hypertension of the newborn: a case report. *J Perinatol*. 2005;25(4):289-92.
19. Gorlin RJ, Anderson JA. The characteristic dentition of incontinentia pigmenti. *J Pediatr*. 1960 Jul;57:78-85.
20. Grupo de Trabalho sobre Doenças Raras. Programa Nacional para Doenças Raras. Lisboa: Direcção Geral da Saúde; 2008 Julho. Disponível em: <http://www.portaldasaude.pt/NR/rdonlyres/555DD3B3-45F0-4F74-B633-28889E721BF1/0/i010420.pdf>.
21. Hadj-Rabia S, Froidevaux D, Bodak N, Hame-Taillac D, Smahi A, Touil Y *et al.*. Clinical study of 40 Cases of Incontinentia Pigmenti. *Arch Dermatol*. 2003 Sep;139(9):1163-70.
22. Happle R. Lyonization and the lines of Blaschko. *Hum Genet*. 1985;70(3):200-6.
23. Harris A, Collins J, Vetrie D, Cole C, Bobrow M. X inactivation as a mechanism of selection against lethal alleles: further investigation of incontinentia pigmenti and X linked lymphoproliferative disease. *J Med Genet*. 1992;29(9):608-614.
24. Headon DJ, Overbeek PA. Involvement of a novel Tnf receptor homologue in hair follicle induction. *Nat Genet*. 1999 Aug;22(4):370-4.

25. Hedge SK, Bhat SS, Soumya S, Pai D. Incontinentia pigmenti. *J Indian Soc Pedod Prev Dent.* 2006;24:24-26.
26. Himelhoch DA, Scott BJ, Olsen RA. Dental defects in incontinentia pigmenti: case report. *Pediatr Dent.* 1987;9(3):236-9.
27. Holmström G, Thorén K. Ocular manifestations of incontinentia pigmenti. *Acta Ophthalmol Scand.* 2000;78(3):348-53.
28. Hubert JN, Callen JP. Incontinentia pigmenti presenting as seizures. *Pediatr Dermatol.* 2002;19(6):550-2.
29. Incontinentia Pigmenti International Foundation [internet]. New York: Incontinentia Pigmenti International Foudation; [atualizado em 2008; citado 2010 Jan 2]. Disponível em: <http://www.ipif.org/aboutip.html>.
30. Jentarra G, Snyder S, Narayanan V. Genetic aspects of neurocutaneous disorders. *Semin Pediatr Neurol.* 2006;13:43-47.
31. Kaczala GW, Messer MA, Poskitt KJ, Prendiville JS, Gardiner J, Senger C. Therapy resistant neonatal seizures, linear vesicular rash, and unusually early neuroradiological changes: incontinentia pigmenti - A case report, literature review and insight into pathogenesis. *Eur J Pediatr.* 2008;167:979–83.
32. Kenwrick S, Woffendin H, Jakins T, Shuttleworth SG, Mayer E, Greenhalgh L, *et al.*. Survival of male patients with incontinentia pigmenti carrying a lethal mutation can be explained by somatic mosaicism or Klinefelter syndrome. *Am J Hum Genet.* 2001 Dec;69(6):1210-7.
33. Kim BJ, Shin HS, Won CH, Lee JH, Kim KH, Kim MN, *et al.*. Incontinentia pigmenti: clinical observation of 40 Korean cases. *J Korean Med Sci.* 2006 Jun;21(3):474-7.
34. Kitakawa D, Fontes P, Magalhães F, Almeida J, Cabral L. Incontinentia pigmenti presenting as hypodontia in 3-year-old girl: a case report. *J Med Case Reports.* 2009 Nov;3:116.
35. Landy SJ, Donnai D. Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome). *J Med Genet.* 1993 Jan;30(1):53-9.
36. Macey-Dare LV, Goodman JR. Incontinentia pigmenti: seven cases with dental manifestations. *Int J Paediatr Dent.* 1999 Dec;9(4):293-7.
37. McKee PH, Calonje E, Granter S. Neutrophilic and eosinophilic dermatoses. *In:* McKee PH, Calonje E, Granter S, editores. *Pathology of the skin.* China: 2005. p. 702-4.

38. Migeon BR, Axelman J, Jan de Beur S, Valle D, Mitchell GA, Rosenbaum KN. Selection against lethal alleles in females heterozygous for incontinentia pigmenti. *Am J Hum Genet.* 1989;44(1):100-6.
39. Minić S, Novotny GE, Trpinac D, Obradović M. Clinical features of incontinentia pigmenti with emphasis on oral and dental abnormalities. *Clin Oral Investig.* 2006 Dec;10(4):343-7.
40. Ministério da Saúde. Plano Nacional de Saúde 2004/2010. Lisboa: Direcção Geral da Saúde; 2004. P. 74-5. Disponível em: [http:// http://www.dgsaude.min-saude.pt/pns/media/pns_vol2.pdf](http://www.dgsaude.min-saude.pt/pns/media/pns_vol2.pdf).
41. Montes CM, Maize JC, Guerry-Force ML. Incontinentia pigmenti with painful subungual tumors: a two-generation study. *J Am Acad Dermatol.* 2004 Feb;50: S45-S52.
42. Moss C. Mosaicism and linear lesions. *In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, Horn TD, Mancini AJ, Mascaró JM et al., editores. Dermatology.* Spain: Mosby; 2003. p. 869-75.
43. Nakagawa N, Kinoshita M, Yamaguchi K, Shima N, Yasuda H, Yano K, *et al.* RANK is the essential signaling receptor for osteoclast differentiation factor in osteoclastogenesis. *Biochem Biophys Res Commun.* 1998 Dec;253(2):395-400.
44. O'Brien JE, Feingold M. Incontinentia Pigmenti – a longitudinal study. *AJDC.* 1985;139:711-2.
45. Orphanet Report Series, Rare Diseases collection - Prevalence of rare diseases: Bibliographic data. Instituts Thématiques, Institut national de la santé et de la recherche médicale, Ministère de la santé, de la jeunesse et des sports; 2010 Nov. Relatório número 1. Disponível em: http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf.
46. Pacheco TR, Levy M, Collyer JC, Parra NP, Parra CA, Garay M, *et al.* Incontinentia pigmenti in male patients. *J Am Acad Dermatol.* 2006;55(2):251-5.
47. Parrish JE, Scheuerle AE, Lewis RA, Levy ML, Nelson DL. Selection against mutant alleles in blood leukocytes is a consistent feature in Incontinentia Pigmenti Type 2. *Hum Mol Genet.* 1996;5(11):1777–83.
48. Pereira M, Budel A, Feltrin A, Mesquita L, Cabral C. X-linked incontinentia pigmenti or Bloch-Sulzberger syndrome: a case report. *An Bras Dermatol.* 2010;85(3):372-5.

49. Phan TA, Wargon O, Turner AM. Incontinentia pigmenti case series: clinical spectrum of incontinentia pigmenti in 53 female patients and their relatives. *Clin Exp Dermatol*. 2005 Sep;30(5):474-80.
50. Ravn JJ. Aplasia, supernumerary teeth and fused teeth in the primary dentition. *Scand J Dent Res*. 1971;79(1):1-6.
51. Rouse JS. Incontinentia Pigmenti: overcoming cosmetic challenges. *Compend Contin Educ Dent*. 1999 Nov; 20(11):1034-6,1038,1040-1.
52. Russel DL, Finn SB. Incontinentia Pigmenti (Bloch-Sulzberger Syndrome): a case report with emphasis on dental manifestations. *J Dent Child*. 1967 Nov;34(6):494-499.
53. Scheuerle A, Ursini MV. Incontinentia Pigmenti. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, editores. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; c1993-2011 Jun 08 [atualizado 2010 Oct 28; citado Jan 15]. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1472>.
54. Smahi A, Courtois G, Vabres P, Yamaoka S, Heuertz S, Munnich A, *et al.*. Genomic rearrangement in NEMO impairs NF- κ B activation and is a cause of incontinentia pigmenti. *Nature*. 2000 May;405(6785):466-72.
55. Stavrianeas NG, Kakepis M. Incontinentia Pigmenti. *Orphanet Encyclopedia* [internet]; 2004 April [citado em 2010 Fev 5];[cerca de 5 telas]. Disponível em: <http://www.orpha.net/data/patho/GB/uk-incontinentia-pigmenti.pdf>.
56. Sulzberger MB, Fraser JF, Hutner L. Incontinentia Pigmenti (Bloch-Sulzberger) – Report of an additional case, with comment on possible relation to a new syndrome of familial and congenital anomalies. *Arch Derm Syphilol*. 1938 Jul;38:57 – 69.
57. Tekin N, Uçar B, Saraçoğlu Z, Koçak A, Urer S, Yakut A. Diagnosis and follow-up in four cases of incontinentia pigmenti. *Pediatr Int*. 2000;42(5):557-60.
58. Urban J, Toruniowa B, Janniger CK, Czelej D, Schwartz RA. Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger Syndrome); multisystem disease observed in two generations. *Cutis*. 1996 Nov;58(5):329-36.
59. Veikkola T, Karkkainen M, Claesson-Welsh L, Alitalo K. Regulation of angiogenesis via vascular endothelial growth factor receptors. *Cancer Res*. 2000 Jan;60(2):203-12.
60. Welbury TA, Welbury RR. Incontinentia pigmenti (Bloch-Sulzberger syndrome): report of case. *ASDC J Dent Child*. 1999 May-Jun;66(3):213-5.

61. Winter GB. Anomalies of tooth formation and eruption. *In*: Welbury RR. Pediatric Dentistry. New York: 1997. P. 255-77.
62. Wu HP, Wang YL, Chang HH, Huang GF, Guo MK. Dental anomalies in two patients with incontinentia pigmenti. *J Formos Med Assoc* 2005;104(6):427-30.
63. Yamashiro T, Nakagawa K, Takada K. Case report: orthodontic treatment of dental problems in incontinentia pigmenti. *Angle Orthod*. 1998 Jun;68(3):281-4.
64. Yell JA, Walshe M, Desai SN. Incontinentia pigmenti associated with bilateral cleft lip and palate. *Clin Exp Dermatol*. 1991 Jan;16(1):49-50.